

11. Влияние никотинамида на эпилептическую активность в коре головного мозга / А. А. Шандра, Г. Н. Крыжановский, Р. Ф. Макулькин и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1980. — № 7. — С. 37-41.

12. Дальнейшее изучение противосудорожных свойств никотинамида / А. А. Шандра, Г. Н. Крыжановский, Л. С. Годлевский и др. // Там же. — 1981. — № 1. — С. 42-45.

13. Шандра А. А., Крыжановский Г. Н. Применение никотинамида и пиридоксаль-5-фосфата для купирования экспериментальной эпилепсии // Там же. — 1981. — № 6. — С. 801-809.

14. Шандра А. А., Крыжановский Г. Н., Никушкин Е. В. Антиэпилептические эффекты комплексной тера-

пии витаминными и противосудорожными препаратами // Журнал невропат. и психиатрии. — 1981. — № 6. — С. 801-809.

15. Macdonald R. L. Antiepileptic drug action // *Epilepsia*. — 1989. — Vol. 30 (1). — P. 19-28.

16. Macdonald R. L., Kelly K. M. Antiepileptic drug mechanism of action // *Epilepsia*. — 1995. — Vol. 36. — P. 2-12.

17. Stefani A., Spadoni F., Berardi G. Voltage-activated calcium channels: targets of antiepileptic drug therapy? // *Epilepsia*. — 1997. — Vol. 38. — P. 959-965.

18. Czuczwar S. J., Patsalos N. P. The new generation of GABA enhancers: potential in the treatment of epi-

lepsy // *CNS Drugs*. — 2001. — Vol. 15. — P. 339-350.

19. Effect of gabapentin on the anticonvulsant activity of antiepileptic drugs against electroconvulsions in mice — an isobolographic analysis / K. K. Borowicz, M. Swiader, J. Luszczki, S. J. Czuczwar // *Epilepsia*. — 2002. — Vol. 43. — P. 956-963.

20. Luszczki J., Czuczwar S. J. Isobolographic and subthreshold methods in the detection of interaction between oxcarbazepine and conventional antiepileptics — a comparative study // *Epilepsy Res.* — 2003. — Vol. 56. — P. 27-42.

21. Tallarida R. J., Stone D. J., Ruffa R. B. Efficient designs for studying synergistic drug combinations // *Life Sci.* — 1997. — Vol. 61. — PL 417-425.

УДК 612.46:546.173:577.15:599.323.4

С. И. Доломатов, В. С. Лапай, В. С. Шпак

ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС НА НИТРИТ НАТРИЯ В УСЛОВИЯХ БЛОКАДЫ АНГИОТЕНЗИН-I-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Одесский государственный медицинский университет

Введение

По данным литературы, нитриты и нитраты эндогенного происхождения постоянно присутствуют в плазме крови человека и животных, являясь основным метаболитом молекулы оксида азота и субстратом в процессах ресинтеза молекулы NO по нитрит-редуктазному пути [1]. Установлено, что скорость образования нитратов и нитритов в организме объективно отражает темпы продукции оксида азота [2]. Также показано, что почки принимают участие в поддержании постоянного уровня нитритов и нитратов во внеклеточной жидкости [3; 4]. Между тем, влияние малых доз экзогенных нитритов, наиболее физиологически актив-

ных метаболитов NO, на состояние органов и функциональных систем человека и животных изучено недостаточно.

Целью данной работы было изучение влияния блокатора ангиотензин-I-превращающего фермента на деятельность почек белых крыс в условиях продолжительного потребления нитрита натрия.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на беспородных белых крысах-самцах. Поступление нитрита натрия осуществляли выпаиванием животных (масса тела 190–260 г) водным раствором нитрита натрия (50 мг/л) в течение 7 сут (n=10). Кроме того, была проведена серия

экспериментов с одновременным выпаиванием водным раствором нитрита натрия (50 мг/л) и каптоприла (10 мг/л) в течение 7 сут (n=20). Полученные результаты сравнивали с соответствующим возрастным контролем — по 15 крыс в каждой группе. Функцию почек исследовали в условиях 5%-й водной нагрузки. Мочу собирали в течение 2 ч. Из эксперимента крыс выводили путем декапитации под легкой эфирной анестезией. Кровь стабилизировали гепарином, центрифугировали при 3000 об/мин 15 мин. В полученных образцах мочи и плазмы определяли следующие показатели: осмоляльность криоскопическим методом на осмометре модели 3D3 (США), концентрацию креатинина фо-



тометрическим методом в реакции с пикриновой кислотой на спектрофотометре СФ-46 (Россия), концентрацию нитритов и нитратов в реакции с реактивом Грисса фотометрическим методом, концентрацию белка в моче — фотометрическим методом в реакции с сульфосалициловой кислотой. Величины почечной экскреции анализируемых веществ и результаты клиренс-методов исследований рассчитывали на 100 г массы тела [5]. Статистический анализ полученных результатов проводили общепринятым методом с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что выпаивание крыс раствором нитрита натрия (50 мг/л) в течение 7 сут сопровождается снижением клиренса креатинина в 1,8 раза, повышением концентрации мочевины и нитритов в плазме крови в 2 раза, увеличением экскреции белка, нитритов и нитратов соответственно в 2, 10 и 2,6 раза. В свою очередь, назначение каптоприла на фоне хронического поступления нитритов сопровождается достоверным повышением объема диуреза в 1,7 раза и усилением протеинурии. Величина клиренса креатинина остается сниженной, а уровни мочевины и нитритов в плазме крови имеют тенденцию к нормализации, однако достоверно превышают контрольные значения. Отметим, что использование каптоприла сопровождается ростом концентрации нитратов в моче и плазме, а также усилением их выделения почками (таблица).

По данным литературы, почечная экскреция эндогенных нитратов и нитритов является основным каналом выделения данных соединений [6]. Показано, что почечная экскреция нитритов и нитратов тесно

связана с состоянием почечного кровотока и канальцевого транспорта натрия [7]. При этом снижение темпов системной продукции оксида азота приводит к уменьшению почечного клиренса нитритов и нитратов, в том числе за счет усиления их канальцевой реабсорбции [8]. Корреляционный анализ между концентрацией нитратов и нитритов в плазме крови человека и параметров их почечного транспорта свидетельствует о том, что почкам принадлежит важная роль в поддержании постоянного уровня этих соединений во внеклеточной жидкости организма человека в норме и при патологии [9]. Сообщается о тесной положительной корреляции между содержанием нитритов и креатинина

в плазме крови [10; 11]. Уровень эндогенных нитритов и нитратов в плазме крови колеблется в достаточно узких пределах и изменение его величины может использоваться в качестве диагностического показателя при патологических состояниях сердечно-сосудистой системы [6], нарушениях обменных процессов [12] и в травматологии [13].

Таким образом, эндогенные нитраты и нитриты — это химически стабильные производные оксида азота. Достаточно постоянная величина их концентрации во внеклеточной жидкости организма обеспечивается, с одной стороны, состоянием продукции оксида азота NO-синтазами, а с другой — темпами почечного клиренса.

Таблица

Показатели деятельности почек при хроническом поступлении нитрита натрия, $M \pm m$

Исследуемые показатели	Контроль, n=15	Нитрит натрия, n=10	Нитрит натрия+ каптоприл, n=20
Диурез, мл/ч	1,5±0,2	1,9±0,3	2,5±0,3 P ₁ <0,01
Экскреция креатинина, мкмоль/ч	2,4±0,2	2,7±0,3	2,9±0,3
Клиренс креатинина, мкл/мин	658±24	365±19 P ₁ <0,01	393±17 P ₁ <0,01
Концентрация мочевины в плазме крови, ммоль/л	3,8±0,2	8,4±0,3 P ₁ <0,01	6,2±0,2 P ₁ <0,01 P ₂ <0,05
Экскреция белка, мг/ч	0,039±0,005	0,078±0,009 P ₁ <0,01	0,146±0,017 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01
Концентрация нитритов в плазме крови, мкмоль/л	5,9±0,4	12,6±0,2 P ₁ <0,01	8,7±0,3 P ₁ <0,01 P ₂ <0,05
Концентрация нитратов в плазме крови, мкмоль/л	5,1±0,3	5,3±0,5	7,3±0,4 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05
Экскреция нитритов, мкмоль/ч	0,003±0,001	0,030±0,004 P ₁ <0,01	0,008±0,001 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01
Экскреция нитратов, мкмоль/ч	0,009±0,001	0,023±0,002 P ₁ <0,01	0,037±0,040 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01

Примечание. n — число наблюдений; P₁ — показатель достоверности отличий в сравнении с контрольной группой; P₂ — показатель достоверности отличий между группами животных, получавших нитрит натрия.



Установлено также, что ряд патологических процессов сопровождается чаще всего повышением содержания нитратов и нитритов в плазме крови. Между тем, патофизиологические механизмы, инициируемые избыточным уровнем нитритов и нитратов в организме, изучены недостаточно. Напомним, что потребление животными нитрита натрия приводит к достоверному повышению аниона в плазме крови. К тому же реакция почек на экзогенный нитрит свидетельствует о достаточно высокой чувствительности гомеостатических ренальных процессов к данному соединению. Вместе с тем темпы поступления нитрита натрия в организм крыс ниже количества, необходимого для индукции легкой формы гемической гипоксии [1; 14; 15].

Такие рассуждения позволили нам высказать мнение о том, что обнаруженные отклонения деятельности почек в меньшей степени обусловлены токсическим эффектом почечной паренхимы, а вызваны, главным образом, перестройкой гуморальных механизмов внутриорганной ауторегуляции. Действительно, согласно ранее полученным нами результатам, инъекция нитрита натрия приводит к закономерному увеличению активности ренин-ангиотензиновой системы [14; 15]. Нельзя исключить, что физиологические уровни нитратов и нитритов способны напрямую регулировать уровень активности ренин-ангиотензиновой системы [16]. Кроме того, сообщается о тесном взаимодействии параметров активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и цикла оксида азота в регуляции функции почек [17].

Приведенные выше аргументы позволяют предположить, что устойчивое повышение концентрации нитритов в плазме крови, сопровождаю-

щее течение некоторых патологических процессов, целесообразно рассматривать в качестве самостоятельного патогенетического механизма, оказывающего влияние на функциональное состояние почек и ренальный транспорт нитратов и нитритов. Результаты собственных исследований демонстрируют, что степень накопления нитритов и нитратов в плазме крови животных имеет умеренный характер и не превышает значений, характеризующих уровень ретенции эндогенных нитритов при патологии [6; 12; 13].

Между тем установлено, что избыточное содержание в плазме крови нитритов сопровождается отчетливыми изменениями функции почек. В частности, наблюдается снижение клиренса креатинина и повышение экскреции белка, а также увеличение экскреции нитратов и нитритов. Вместе с тем, назначение каптоприла — блокатора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) — в сочетании с нитритной нагрузкой не оказывало существенного влияния на величину клиренса креатинина, а протеинурия даже усиливалась.

Анализируя влияние каптоприла на кинетику нитритов, отметим, что использование блокатора АПФ приводило к некоторому уменьшению содержания нитритов в плазме крови на фоне отчетливого роста уровня нитратов. В свою очередь, темпы выделения почками нитратов на фоне блокатора АПФ возрастали, а значения экскреции нитритов снижались. Таким образом, снижение клиренса креатинина и усиление протеинурии в ответ на поступление малых доз экзогенных нитритов, по нашему мнению, в меньшей степени обусловлены активацией ренин-ангиотензиновой системы. Однако усиление протеинурии и достаточно низ-

кие параметры клиренса креатинина под влиянием каптоприла не исключают прямого нефротоксического эффекта нитрита натрия. Полученные результаты также позволяют выдвинуть предположение о том, что ренин-ангиотензиновая система тесно вовлечена в регуляцию почечного транспорта нитритов и нитратов, а также цикла оксида азота.

Выводы

1. Продолжительное поступление в организм нитрита натрия сопровождается накоплением нитритов во внеклеточной жидкости организма.

2. Сочетанное введение блокатора АПФ и нитрита натрия способствует дальнейшему повышению выделения белка почками на фоне пониженных значений клиренса креатинина.

3. Блокада АПФ каптоприлом оказывает влияние на почечный транспорт экзогенных нитритов и нитратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, В. Е. Охотин, Н. С. Косицын. — М.: Наука, 1998.

2. Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action / Th. Laucr, M. Preik, T. Rassaf et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2001. — Vol. 98, N 22. — P. 12814-12819.

3. Phamacodynamics of Plasma Nitrate/Nitrite as an Indication of Nitric Oxide Formation in Conscious Dogs / G. A. Zeballos, R. D. Bernstein, C. I. Thompson, P. R. Forfia // Circulation. — 1995. — Vol. 91, N 12. — P. 2982-2988.

4. Mensinga T. T., Speijers G. J., Meulenbelt J. Health implications of exposure to environmental nitrogenous compounds // Toxicol Rev. — 2003. — Vol. 22, N 1. — P. 41-51.

5. Берхин Е. Б., Иванов Ю. И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. — Барнаул: Алтайс. кн. изд-во, 1972. — 199 с.

6. Metabolism and excretion of nitric oxide in humans. An experimen-



tal and clinical study / A. Wennmalm, G. Benthin, A. Edlund et al. // *Circ. Res.* — 1993. — Vol. 73. — P. 1121-1127.

7. *Relation between pressure natriuresis and urinary excretion of nitrate/nitrite in anesthetized dogs* / D. S. Majid, M. Godfrey, M. B. Grisham, L. G. Navar // *Hypertension.* — 1995. — Vol. 25, N 4. — P. 860-865.

8. *Godfrey M., Majid D. S. Renal handling of circulating nitrates in anesthetized dogs* // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 1998. — Vol. 275, N 1. — P. F68-F73.

9. *Plasma nitrate accumulation during the development of pacing-induced dilated cardiac myopathy in conscious dogs is due to renal impairment* / J. C. Osorio, X. Xu, T. Vogel et al. // *Nitric Oxide.* — 2001. — Vol. 5, N 1. — P. 7-17.

10. *Effect of renal function on serum nitrogen oxide concentrations* / I. M.

Mackenzie, A. Ekangaki, J. D. Young, C. S. Garrard // *Clin. Chem.* — 1996. — Vol. 42, N 3. — P. 440-444.

11. *Mechanisms of nitrate accumulation in plasma during pacing-induced heart failure in conscious dogs* / R. D. Bernstein, X. Zhang, G. Zhao et al. // *Nitric Oxide.* — 1997. — Vol. 1, N 5. — P. 386-396.

12. *Plasma nitrite/nitrate level is inversely correlated with plasma low-density lipoprotein cholesterol level* / S. Tanaka, A. Yashiro, Y. Nakashima et al. // *Clin. Cardiol.* — 1997. — Vol. 20, N 4. — P. 361-365.

13. *Analysis of plasma nitrite/nitrate in human thermal injury* / D. Saitoh, A. Takasu, K. Fukuzuka et al. // *Tohoku J. Exp. Med.* — 2001. — Vol. 194, N 2. — P. 129-136.

14. *Гоженко А. И. Энергетическое обеспечение основных почечных*

функций и процессов в норме и при повреждении почек: Дис. ... д-ра мед. наук. — Черновцы, 1987. — 368 с.

15. *Федорук А. С. Функция почек при гемической гипоксии: Дис. ... канд. мед. наук.* — Черновцы, 1991. — 242 с.

16. *Endothelium-derived mediators and the renin-angiotensin system* / P. M. Vanhoutte, C. M. Boulanger, M. Vidal, J.-P. Mombouli // J. I. Robertson, M. G. Nicholls (eds.) *The renin-angiotensin system: biochemistry, physiology, pathophysiology, therapeutics.* — Gower Medical Publishing, 1993.

17. *Role of nitric oxide in modulating renal function and arterial pressure during chronic aldosterone excess* / J. P. Granger, S. Kassab, J. Novak et al. // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 276, N 1. — P. R197-R202.

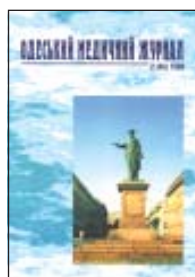
*Передплачуйте
і читайте*

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

- ◆ *Теорія і експеримент*
- ◆ *Клінічна практика*
- ◆ *Профілактика, реабілітація, валеологія*
- ◆ *Нові технології*
- ◆ *Огляди, рецензії, дискусії*



Ціна передплати на півріччя (три номери):

- для підприємств та організацій — 60 грн;
- для індивідуальних передплатників — 30 грн.

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 48717;
- для індивідуальних передплатників — 48405.

